Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Marburg.
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. et med. dent. h. c. Gürber

# Zur Pharmakologie des l-, r-, i-Suprarenins

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Marburg

vorgelegt von

Kurt Wirth
Medizinalpraktikant
aus Darkehmen O.-Pr.

Marburg-Lahn 1927
Universitäts-Buchdruckerei Joh. Aug. Koch (Dr. C. Hitzeroth)

Angenommen von der Medizinischen Fakultät Marburg
am 8. Oktober 1926
Referent: Professor Dr. Gürber

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Seit den grundlegenden Untersuchungen Emil Fischers über die Konstitution der Kohlehydrate wissen wir, daß die optische Aktivität organischer Verbindungen in engster Beziehung zu ihren sonstigen physikalischen Eigenschaften und auch zur physiologischen Wirkung steht. Auch bei vielen optisch aktiven Alkaloiden zeigte sich eine wesentliche Beziehung zwischen optischer Aktivität und pharmakologischer Wirkung. So fand Cushny z. B. beim Atropin, daß von seinen beiden optisch aktiven Komponenten das *l*-Hyoscyamin doppelt so wirksam wie das racemische Atropin, das *r*-Hyoscyamin dagegen fast unwirksam ist. Beim Adrenalin galt ebenfalls nach den Untersuchungen von Cushny, daß das *l*-Suprarenin die wirksamste Form darstelle, das racemische Produkt weniger wirksam sei und daß das *r*-Suprarenin keine Wirkung oder nur einen Bruchteil der Wirkung das *l*-Supranenin habe. Cushny erhob seine Befunde in Blutdruckversuchen an Hunden. Die Tiere wurden mit Paraldehyd und Morphin narkotisiert. Die Vagi waren durchschnitten und es wurde künstliche Atmung angewandt. Der Blutdruck wurde in den Carotiden gemessen. Mit den neuen Injektionen wurde stets gewartet, bis der Blutdruck wieder längere Zeit auf der normalen Höhe war.

Unabhängig von Cushny und fast gleichzeitig gelangten Abderhalden und Müller auch auf Grund von Blutdruckversuchen an Hunden ebenfalls zu dem Ergebnis, daß das *l*-Suprarenin das wirksamste und daß das *i*-Suprarenin entsprechend seinem Gehalt an *r*-Suprarenin weniger wirksam sei. Dagegen fanden sie, daß das *r*-Suprarenin nicht, wie Cushny angab, vollkommen unwirksam sei, sondern daß es etwa $^1/_{15}$ der Wirksamkeit des *l*-Suprarenin besitze.

Diese Forscher ließen indes die Annahme zu, daß diese Wirksamkeit des *r*-Suprarenin durch Verunreinigungen seitens Spuren von *l*-Suprarenin verursacht sein könne.

Später erhärtete Abderhalden zusammen mit F. Thies die eben genannten Befunde durch Versuche am isolierten Froschbulbus und durch Bestimmung der Glykosuriewirkung der verschiedenen optischen Isomeren des Suprarenins.

Aus diesen Behauptungen wurde die Lehre von der Unwirksamkeit des r-Suprarenins Dogma, was umso erstaunlicher ist, als diese Angaben nicht unwidersprochen geblieben sind. So soll nach den Angaben Biberfelds die Wirkung des *i*-Suprarenins der des *l*-Suprarenins nicht unterlegen sein. Er kam zu diesem Resultat durch Blutdruckversuche und Hervorrufung von Glykosurie an Kaninchen sowie durch Versuche am isolierten Froschbulbus.

Dasselbe fand A. Richaud bei Blutdruckversuchen an Hunden.

Auch F. Loup bestätigt die Angaben Cushny's nicht. Er gibt an, daß das *i*-Suprarenin und das *l*-Suprarenin unter sich gleich stark, und stärker als das *r*-Suprarenin wirksam seien.

Eine erneute mit neueren biologischen Untersuchungsmethoden und rein isolierten Suprareninen ausgeführte Prüfung dieser Streitfrage schien daher wünschenswert. Es wurden deshalb auf Veranlassung von Herrn Prof. Dr. Gürber die folgenden Untersuchungen von mir ausgeführt.

Zur Prüfung der Wirksamkeit von *l-r-i*-Suprarenin wurden folgende Untersuchungsmethoden herangezogen:

A. Versuche am isolierten Froschbulbus nach Ehrmann.
B. Versuche am v. Frey-Meyer'schen Gefäß-Streifen-Präparat.
C. Versuche am Läwen-Trendelenburg'schen Froschgefäß-Präparat.

1. Als *l*-Suprarenin wurde verwendet: Supraren. hydrochlor. (Höchst), Sol. 1:1000 aus Originalgefäßen zu 5 bezw.

10 ccm. Gemäß den Angaben der Herstellerin enthält dieses Präparat in 1,0 g der 1‰ Lösung 1 mg Suprarenin-Base.

2. Als *r*-Suprarenin kam zur Verwendung: r-Suprar. bitart. (Höchst) in Substanz. Sein Mol.-Gewicht beträgt 333. Es entsprechen demnach 1,8 mg = 1 mg Suprarenin-Base. Das optische Drehungsvermögen dieser Substanz betrug, wie eine dankenswerterweise von Herrn Prof. von Bruchhausen im hiesigen Pharmazeutischen Institut ausgeführte Bestimmung ergab, $+46^0$. Es weicht diese Zahl zwar etwas von der Originalzahl von $+50^0$ ab: bei der geringen zur Verfügung stehenden Menge an *r*-Suprarenin mußte aber das Drehungsvermögen mit einer verdünnten Lösung ausgeführt werden, wobei die unvermeidlichen Beobachtungsfehler die abweichende Zahl leicht verständlich machen. Prof. v. Bruchhausen hielt das untersuchte *r*-Suprarenin für eine absolut reine Substanz.

3. Als *i*-Suprarenin benutzte ich *i*-Supraren. synthet. basic. (Höchst) mit dem Mol.-Gewicht 183, von dem somit 1 mg = 1 mg Suprarenin-Base entsprach.

Zur Herstellung der Lösung des *i*-Supraren. basic. gab ich zunächst nur wenig Ringer-Lösung und eine Spur Essigsäure hinzu, wodurch das Präparat als Acetat leicht in Lösung ging, die darauf durch weiteres Zusetzen von Ringer-Lösung auf die gewünschte Konzentration gebracht werden konnte.

Alle Lösungen wurden in der Konzentration ausschließlich auf Suprarenin-Base bezogen.

Die Lösung des *r*-Supraren. bitart. wurde jeweils kurz vor dem Gebrauche durch Zugabe von Natr. bicarb. auf $pH^{\cdot}$ 7,0 gebracht, um bei allen Lösungen in Bezug auf die $H^{\cdot}$ Konzentration gleiche Verhältnisse zu haben. Sämtliche Lösungen wurden täglich frisch zubereitet und vor Licht und Luft geschützt bis zum Gebrauch aufgehoben.

Zur Herstellung der Lösungen wurde für die Versuche an Kaltblütern eine Ringerlösung von folgender Zusammensetzung verwendet:

*NaCl* 6,25 *KCl* $CaCl_2$ $\widehat{aa}$ 0,25
*Aqu. font.* 1000

Für die Versuche an Warmblüterorganen hatte die Ringer-Lösung folgende Zusammensetzung:

*NaCl* 9,25 *KCl* $CaCl_2$ $\widehat{aa}$ 0,3
*Aqu. font.* 1000

## A. Versuche
## nach der Ehrmannschen Froschbulbus-Methode.

Die Ehrmannsche Froschbulbus-Methode zum Nachweis des Adrenalins bot zum ersten Mal eine gesicherte Möglichkeit, aus der Wirkungsintensität Schlüsse auf Adrenalinmenge zu ziehen, beziehungsweise bei gleichen Mengen von Adrenalinlösungen verschiedenen Drehungsvermögens auf einen verschiedenen Grad der Wirkung dieser Präparate zu schließen. Wenn das beim Blutdruckversuch als nicht in demselben Maße für gegeben erachtet wird, so ist das durch das komplexe Reaktionsgebiet eines höheren warmblütigen Tieres wohl zureichend begründet.

H. Führer hält diese Methode zu orientierenden quantitativen Versuchen für sehr bequem und brauchbar, jedoch sei für größere Versuchsreihen die genauere und mit dem Froschmaterial sparsamere Methode am Gefäßpräparat nach Läwen-Trendelenburg vorzuziehen. P. Trendelenburg erachtet die Ehrmannsche Froschbulbusreaktion zu Untersuchungen des normalen Blutserums für nicht empfindlich genug. Sie gebe mit demselben keinen Ausschlag, auch nicht, wenn das Präparat vor der Prüfung auf mydriatisch wirkende Substanzen durch Unterbrechung der sympathischen Einflüsse mittels Enukleation und durch Belichtung sensibilisiert worden sei. Schon bei Suprarenin-Ringer-Lösungen der Konzentration 1:1 Million bis 1:3 Millionen zeige sich keine sichere Reaktion mehr, während H. Führer bei Verdünnungen von 1:1 Million (*l*-Supr. hydrochlor. Höchst) noch maximale Erweiterung der Pupille, 1:10 Millionen noch deutliche und erst 1:20 Millionen keine Wirkung mehr fand.

Zur Ausführung des Froschaugenversuches ging ich folgendermaßen vor:

Die Augen eines Wasserfrosches werden nach der Dekapitation desselben und Zerstörung des Zentralnervensystems in der Weise enukleirt, daß das Schädeldach in der Mitte längs gespalten wird und dann die Augen mit einer gebogenen Schere vorsichtig ohne Verletzung des Bulbus herausgeschält werden, nachdem die nn. optici. dicht vor Eintritt in den Bulbus durchtrennt worden sind. Zwecks Sensibilisierung wurden die Augen dem direkten Sonnenlicht ausgesetzt, bis maximale Verengung der Pupillen eingetreten war. Stets wurde je 1 Augenpaar eines Frosches für je 1 Versuch verwendet, derart, daß das eine Auge der Einwirkung der betreffenden Suprarenin-Lösung ausgesetzt und das andere als Kontrollauge benutzt wurde. Unmittelbar vor Beginn des Versuches wurden die Pupillenweiten mit einem feinen Maßstabe im Querdurchmesser bestimmt. Vom Beginn des Versuches an wurden in Abständen von je 10 bis 20 Minuten diese Messungen wiederholt. Die Augen wurden in kleine Glasschälchen verbracht, auf deren Boden etwas Watte gelegt war, um die Augen so zu fixieren, daß die Pupillen gleichsinnig nach oben sahen. Die Menge der hinzugegebenen Versuchs-Flüssigkeit beziehungsweise Ringer-Lösung (für die Kontrollen) wurde so bemessen, daß die cornea gerade bedeckt und so vor Austrocknung geschützt war.

Im Folgenden führe ich 2 derartige Froschaugenversuche in Tabellenform an:

VERSUCH I: Tabelle 1.

3 Augenpaare von Rana esculenta isoliert, im Sonnenlicht sensibilisiert, maximal miotisch.

| | Beginn des Versuches | Nach 10 Min. | Nach 20 Min. | Nach 40 Min. | Pupillen-Erweiterung in % der ursprüngl. Weite | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Pupillen-Weite in mm | 3,0 | 4,2 | 5,7 | 5,7 | 90% | *l*-Supraren. 1:10000 |
| „ | 3,1 | 3,2 | 3,0 | 3,2 | 3% | Ringer (Kontrolle) |

| | Beginn des Versuches | Nach 10 Min. | Nach 20 Min. | Nach 40 Min. | Pupillen-Erweiterung in % der ursprüngl. Weite | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Pupillen-Weite in mm | 2,0 | 2,9 | 3,4 | 3,8 | 92% | *i*-Supraren. 1:10000 |
| „ | 1,9 | 2,1 | 2,0 | 2,0 | 5% | Ringer (Kontrolle) |
| „ | 2,5 | 2,8 | 3,2 | 4,0 | 80% | r-Supraren. 1:10000 |
| „ | 2,3 | 2,3 | 2,5 | 2,4 | 4% | Ringer (Kontrolle) |

VERSUCH II: Tabelle 2.

3 Augenpaare von Rana esculenta isoliert, im Sonnenlicht sensibilisiert, maximal miotisch.

| | Beginn des Versuches | Nach 10 Min. | Nach 20 Min. | Nach 40 Min. | Pupillen-Erweiterung in % der ursprüngl. Weite | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Pupillen-Weite in mm | 1,5 | 1,8 | 2,7 | 3,0 | 100% | *l*-Supraren. 1:10000 |
| „ | 1,4 | 1,5 | 1,5 | 1,4 | — | Ringer (Kontrolle) |
| „ | 1,3 | 1.5 | 2,2 | 2,7 | 107% | *i*-Supraren. 1:10000 |
| „ | 1,4 | 1,3 | 1,4 | 1,5 | 6% | Ringer (Kontrolle) |
| „ | 1,0 | 1,2 | 1,8 | 2,4 | 140% | r-Supraren. 1:10000 |
| „ | 1,0 | 1,3 | 1,1 | 1,1 | 9% | Ringer (Kontrolle) |

Das Ergebnis dieses Versuches II wurde 40 Minuten nach Versuchsbeginn durch eine Photographie festgehalten (siehe Abb. 1), die die Froschaugen in $2^1/_2$facher Vergrößerung zur Anschauung bringt.

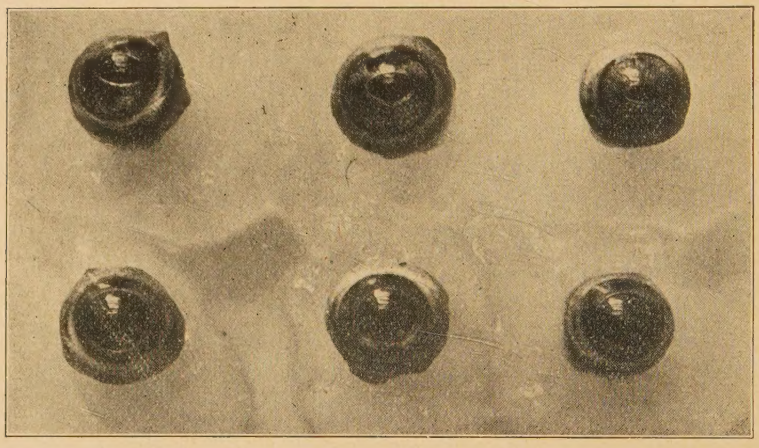
Während im Versuch I *l*- und *i*-Suprarenin annähernd gleichstark pupillenerweiternd gewirkt haben, bleibt das *r*-Suprarenin in der Wirkung etwas hinter den beiden ersten Präparaten zurück.

Im zweiten Versuch dagegen, dessen Ergebnis sich durch weitere Versuche stützen ließ, sehen wir, daß das *l*-und *i*-Suprarenin wiederum gleichstark die Pupille erweitert haben, daß dagegen das *r*-Suprarenin deutlich stärker mydriatisch gewirkt hat.

Besonders sinnfällig ist dies durch die photographische Abbildung veranschaulicht.

Abbild. 1

1b 2b 3b



1a 2a 3a

Erklärung zu Abbild. 1: 3 Paar Froschaugen in $2^1/_2$fach Vergrößerung.
1a in *l*-Suprarenin 1:10000, 1b zugehörige Kontrolle
2a in *i*-Suprarenin 1:10000, 2b zugehörige Kontrolle
3a in *r*-Suprarenin 1:10000, 3b zugehörige Kontrolle

Zusammenfassung der mit der Ehrmannschen Froschbulbus-Methode erhaltenen Versuchsergebnisse:

Nach den Untersuchungen mit der Ehrmannschen Froschbulbus-Methode besteht ein Wirkungsunterschied hinsichtlich der pupillenerweiternden Wirkung des *l*-, *i*- und *r*-Suprarenin nicht; in mehreren Versuchen erwies sich das *r*-Suprarenin sogar als am stärksten wirksam.

## B. Versuche
## am v. Frey-Meyerschen Gefäß-Streifen-Präparat.

Da die Ehrmannsche Pupillenreaktion eine verhältnismäßig rohe Methode zur quantitativen Bestimmung von Suprareninlösungen darstellt, hielt ich es für angebracht, genauere Untersuchungsmethoden heranzuziehen, die Suprarenin in bedeutend geringeren Konzentrationen nachzuweisen gestatten. Als eine derartige Versuchsmethode erschien besonders geeignet die Prüfung des Adrenalins am v. Frey-Meyerschen Gefäß-Streifen-Präparat. Die Versuche wurden mit dem von Prof. Gürber angegebenen Apparat ausgeführt.

Dieser Apparat gestattet in vorzüglicher Weise die Einhaltung einer konstanten Temperatur (38° C), die auch beim Auswechseln der Versuchsflüssigkeit nicht geändert wird. Das Auswechseln kann nämlich infolge der Anordnung der die Streifen enthaltenden Glaszylinder ohne Entfernung aus dem Wasserbad vorgenommen werden, indem die Glaszylinder an ihrem unteren Ende durch einen Gummischlauch mit einem zweiten gleichgroßen Zylinder verbunden sind, durch dessen Heben und Senken in einfacher Weise ein rasches Füllen und Entleeren der Versuchsgefäße ermöglicht ist, wobei die Wechselflüssigkeit in demselben Wasserbad die erforderliche Temperatur erhält. Die Glasgalgen, an denen das untere Ende des Gefäß-Streifens befestigt ist, zeigen in ihrem Innern einen Luftkanal, durch den der Versuchsflüssigkeit dauernd Sauerstoff in Form feinster Luftperlen zugeführt wird. Das andere Ende des Gefäß-Streifens steht mit einem zweiarmigen Schreibhebel in Verbindung, der mit $5^1/_2$ facher Vergrößerung auf die langsam mit gleichbleibender Geschwindigkeit sich drehende Trommel eines Kymographion schreibt. Der Schreibhebel ist an der Achse belastet und zwar zu der 30 Minuten dauernden Dehnung vor Ausführung des Versuches mit 25 g, während des Versuches selbst mit 5 g.

Die zu den Versuchen benutzten Gefäß-Streifen wurden aus Kälberkarotiden gewonnen, die lebensfrisch vom Schlachthaus bezogen wurden.

Zur Herstellung des Präparates befreite ich zunächst die Karotiden sorgfältig vom anhaftenden adventitiellen Bindegewebe, sodann schnitt ich 2 benachbarte je 1 cm breite ringförmige Stücke aus dem Gefäß heraus, die nach Durchtrennung an beiden Enden mit Schlingen versehen und sofort am Apparat in der angegebenen Weise befestigt wurden. Es wurde somit die Ringmuskulatur der Karotiden zu den Versuchen mit Suprarenin verwendet.

Nach erfolgter Dehnung gab ich zu den Streifen die betreffenden Versuchsflüssigkeiten zu, die auf 41° C erwärmt worden waren, um einen Kältereiz auf das Präparat zu vermeiden. Es hatte sich nämlich gezeigt, daß die Versuchsflüssigkeiten beim Zugeben sich um 2—3° C abzukühlen pflegten, sodaß auf diese Weise erreicht wurde, daß das Präparat keinen Temperaturschwankungen ausgesetzt war.

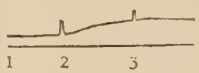
Zur Prüfung der verschiedenen Suprarenine ging ich nun in der Weise vor, daß ich an 2 gleichzeitig und übereinander schreibenden Gefäß-Streifen je eines der Suprarenine zur Anwendung brachte.

Die Lösungen wurden in jeweils gleichen Konzentrationen bezogen auf den Alkaloid-Gehalt zur Anwendung gebracht. Auch hier wurde die Lösung des rechtsdrehenden Präparates auf die $P_H$ der entsprechenden Lösung des linksdrehenden gebracht, um den Einfluß einer verschiedenen Wasserstoffionenkonzentration auf die pharmakologische Wirksamkeit der Präparate auszuschließen.

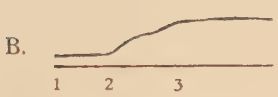
### *a) Versuche*

*mit l = Suprarenin hydrochlor. und r = Suprarenin bitartar.*

Versuch I Abbild. 2 Kurven A—B




A. 1. Ringer
2. *l*-Supr. hydrochlor. $1:10^6$
3. Ringer



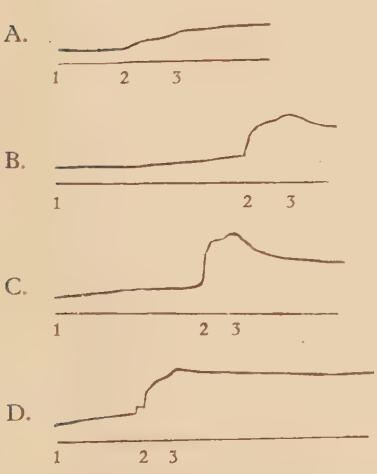

B. 1. Ringer
2. r=Supr. bitart 1:$10^6$
3. Ringer

Kälberkarotis, 2 Std. nach der Schlachtung 1 cm breite, $2^1/_2$ cm lange Streifen in Ringer bei 38° C, mit 5 g Belastung, 30 Minuten gedehnt. Flüssigkeitswechsel: B. *r*=Suprar.=Base 1:$10^6$, A. *l*=Suprar.=Base 1:$10^6$. Nach Anstieg der Kurve zu gleichbleibender Höhe wieder Wechsel auf Ringer.

Es zeigte sich somit die Tatsache, daß das *r*=Supraren. eine erhebliche tonussteigernde Wirkung am Gefäß=Streifen zu entfalten imstande ist, jedoch merklich schwächer als die des *l*=Suprarenins.

### *b) Versuche*
### *mit l=Supraren. hydrochlor. und i=Supraren. synthet. basic.*

Versuche II und III Abbild. 3 Kurven A—D




A. 1. Ringer
2. *l*=Supraren. hydrochl. 1:2×$10^6$
3. Ringer

B. 1. Ringer
2. *i*=Supraren. basic. 1:2×$10^6$
3. Ringer

C. 1. Ringer
2. *i*=Supraren. basic. 1:$10^6$
3. Ringer

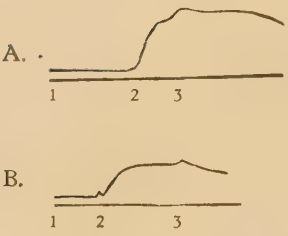
D. 1. Ringer
2. *l*=Suprar. hydrochlor. 1:$10^6$
3. Ringer

Kälberkarotis $1^1/_2$ Std. nach der Schlachtung, 1 cm breite, $2^1/_2$ cm lange Streifen in Ringer bei 38° C, mit 5 g Belastung, 30 Minuten gedehnt. Nach Anstieg der Kurven zu gleich=bleibender Höhe Wechsel auf Ringer.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß das *i*-Supraren. basic. auf beide Streifen stärker wirkt, als das *l*-Supraren. hydrochlor.

### *c) Versuche mit r-Supraren. bitartar. und i-Supraren. basic.*

Versuch IV Abbild. 4 Kurven A—B



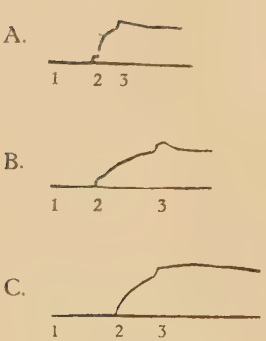

A. 1. Ringer
2. *i*-Supraren. basic. $1:10^6$
3. Ringer

B. 1. Ringer
2. *r*-Supraren. bitartar. $1:10^6$
3. Ringer

Kälberkarotis 2 Std. nach der Schlachtung, 1 cm breite, $2^1/_2$ cm lange Streifen in Ringer bei 38° C, mit 5 g Belastung, 30 Minuten gedehnt. Nach Anstieg der Kurven zu gleichbleibender Höhe wieder Wechsel auf Ringer.

### *d) Versuche mit l-, i- und r-Suprarenin.*

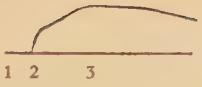
Versuche V und VI Abbild. 5 Kurven A—D




A. 1. Ringer
2. *l*-Supraren. hydrochlor. $1:10^6$
3. Ringer

B. 1. Ringer
2. *r*-Supraren. bitartar. $1:5\times10^5$
3. Ringer

C. 1 Ringer
2. *i*-Supraren. basic. $1:5\times10^5$
3. Ringer

D. 


D. 1. Ringer
2. *l*-Supraren. hydrochl. 1:4×$10^5$
3. Ringer

Kälberkarotis 2 Std. nach der Schlachtung, 1 cm breite, $2^1/_2$ cm lange Streifen in Ringer bei $38^0$C mit 5 g Belastung, 30 Minuten gedehnt. Nach Anstieg der Kurven zu gleichbleibender Höhe wieder Wechsel auf Ringer.

Das Wirkungsverhältnis des *i*-Supraren. basic. zum *l*-Supraren. hydrochlor. ist nach diesen Versuchen etwa 5 : 4.

Zusammenfassung der am v. Frey-Meyerschen Gefäß-Streifen-Präparat erhaltenen Ergebnisse:

Am Gefäß-Streifen-Präparat erwiesen sich alle 3 Suprarenine als wirksam, und zwar das inaktive am stärksten, das linksdrehende schwächer und das *r*-Suprarenin am schwächsten wirksam.

Der Wirkungsunterschied zwischen *l*- und *r*-Suprarenin steht aber keineswegs auch nur annähernd in der Beziehung, wie sie Abderhalden, Müller, Thies und Cushny behauptet haben, denn bei einer Verminderung der Konzentration des linksdrehenden Präparates um den halben Betrag schon sind die Wirkungsintensitäten gleich, was etwa einem Wirkungsverhältnis 1:0,5 entspräche.

## C. Versuche am Läwen-Trendelenburgschen Froschgefäß-Präparat.

Als empfindlichstes Testobjekt zum quantitativen Nachweis gefäßverengernder Substanzen, insbesondere des Suprarenins, gilt seit den grundlegenden Untersuchungen von Läwen und Trendelenburg das nach diesen Forschern benannte Froschgefäß-Präparat.

Ich benutzte zu den Durchströmungsversuchen ausschließlich Wasserfrösche (Rana esculenta) von einem durchschnittlichen Gewicht von 90 g. Das Präparat wurde in folgender Weise hergestellt: nach Dekapitation des Frosches wird das Rückenmark durch sorgfältiges Ausbohren restlos zerstört, um jede Tonusänderung vom medullären oder von untergeordneten Zentren auszuschließen. Sodann wird die vordere Bauchwand nach Querdurchtrennung dicht unterhalb des Brustbeins mit der auf ihrer Innenseite verlaufenden vena abdominalis lappenförmig abpräpariert von der Brust bis in die Schenkelgegend und nach unten über die Oberschenkel geschlagen. Sämtliche Eingeweide, insbesondere die Blase, werden unter Schonung der Bauchaorta entfernt und der Oberkörper des Frosches vom Rumpfe vollständig abgetrennt. Nunmehr eröffnete ich die Aorta mit einem feinen Scherenschnitt und führte eine dünne, vollkommen mit Ringerlösung gefüllte Glaskanüle bis dicht vor die Teilungsstelle der Aorta ein und befestigte sie durch Ligatur. Das Präparat wird dann auf einem am Durchströmungsapparat befindlichen Froschbrett befestigt und die Kanüle durch einen Ventil-Gummischlauch luftfrei mit der Ausflußöffnung des Apparates laufend verbunden. Dabei muß die Kanüle so liegen, daß jede Zerrung und Drehung der Aorta vermieden wird. Ganz besonders achtete ich darauf, daß keine Luftblasen in die Aorta eindringen konnten, da erfahrungsgemäß die kleinsten Luftblasen durch Embolie das Präparat unbrauchbar machen können.

Ich benutzte bei meinen Versuchen den von Prof. Gürber neu angegebenen Durchströmungsapparat, dessen Angabe dem Bedürfnis nach größtmöglichster Einfachheit in der Bedienung, sowie größter technischer Genauigkeit entsprang.

Die bisherigen Versuchsanordnungen erwiesen sich als nicht zuverlässig. Insbesondere war bei ihnen leicht eine Erschütterung des Präparates und eine Verschiebung der Aortenkanüle möglich; ferner bereitete das Umschalten von einer Versuchsflüssigkeit auf die andere erhebliche Schwierigkeiten.

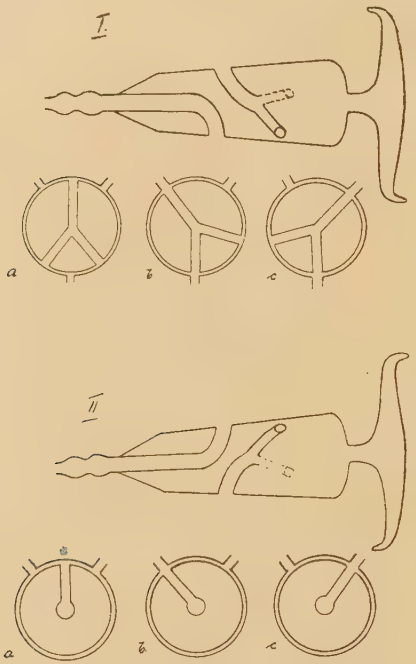
Der in Abbildung 6 dargestellte Durchströmungsapparat nach Gürber besteht aus 2 an einem Stativ befestigten gleichgroßen Mariotteschen Flaschen, die je 150 ccm fassen und mit ihren unteren Enden vermittels convergierender Glasröhren mit einem Vierwegehahn in starrer Verbindung stehen. Die Anordnung des Apparates ist derart, daß die Druckhöhe gerechnet von der Höhe der Lufteintrittsstellen der Mariotteschen Flaschen bis zum Ende der Aortenkanüle 7 cm, bis zu den Extremitätenspitzen 15 cm beträgt.

Abbild. 6

Durchströmungsapparat nach Gürber

Der Vierwegehahn (siehe Abbild. 7) ist in der Frontalebene drehbar, sodaß er leicht im Sitzen bedient werden kann. Entsprechende Markierung orientiert schnell über die Stellungen derselben.

Abbild. 7




Steht der Hahn senkrecht, indem die untere Spitze nach vorne zeigt, so resultiert der in Abbildung 7, Fig. Ia, gegebene Zustand: es findet keinerlei Strömung statt, der Apparat ist in Ruhestellung, denn in den unter I angegebenen Fällen ist der Abflußhahn stets geschlossen.

Wird der Hahn aus dieser Stellung um etwa $45^0$ nach links gedreht, so fließt der Inhalt der linken Mariotteschen Flasche durch das Präparat (Fig. Ib), während alle anderen Wege geschlossen sind.

Steht der Hahn etwa 45° rechts von der Senkrechten, so fließt der Inhalt der rechten Mariotteschen Flasche durch das Präparat (Fig. Ic).

Zur Entleerung der Mariotteschen Flaschen nach außen dient der Abflußhahn, der durch einen Gummischlauch in einen Behälter mündet. Zu diesem Zwecke wird der Hahn um 180° gedreht, sodaß die untere Spitze des Handgriffes nach hinten sieht. Dann ist der Apparat wieder in Ruhestellung (Fig. IIa) durch Verstellen des Hahnes um 45° nach links oder nach rechts wird die linke (Fig. IIb) beziehungsweise rechte (Fig. IIc) Mariottesche Flasche in den Behälter entleert. In diesen Fällen sind die Wege zum Präparat verschlossen.

Es ist also durch einfaches Drehen des Hahnes um 90° die Umschaltung von einer Mariotteschen Flasche auf die andere möglich, ohne daß irgendwelche Lageveränderungen des Froschpräparates erfolgen. Ebenfalls ist es möglich, jede der Mariotteschen Flaschen für sich zu entleeren, wobei dann die Flüssigkeit durch das Schwanzende des Hahnes in ein untergestelltes Gefäß ausfließen kann.

Es verdient noch der Erwähnung, daß die Steigröhren der Mariotteschen Flaschen nach Art der Tropfflaschen eingeschliffen sind und so nötigenfalls die Herstellung eines Druckausgleiches zwischen den Flaschen und der Außenwelt erfolgen kann. Hierdurch werden jegliche Druckunterschiede vermieden.

### Versuchsanordnung:

Nachdem die Aortenkanüle mit dem Apparat luftfrei verbunden ist, wird die mit Ringerlösung gefüllte Mariottesche Flasche eingeschaltet. Die durch die Aorta abdominalis einfließende und nach Durchströmung der unteren Extremitätengefäße durch die Venen wieder frei ausfließende Flüssigkeit tropft von den über den Rand des Froschbrettes herabhängenden Extremitätenspitzen kontinuierlich ab. Die Trop-

fen werden durch einen Trichter in einem Maßzylinder mit $^1/_{10}$ ccm Einteilung aufgefangen und die Ausflußmenge alle 2 Minuten abgelesen. Hierbei findet keinerlei Flüssigkeitsverlust statt, sondern sämtliche aus den Venen austretende Flüssigkeit fließt an den Extremitäten entlang abwärts. Durch Heben oder Senken des Froschbrettes kann die Ausflußgeschwindigkeit reguliert werden. Beträgt die Ausflußmenge konstant etwa 3,5 bis 4,0 ccm, so wird auf die zweite Mariottesche Flasche, die die zu untersuchende Lösung enthält, umgeschaltet. Bei dieser Versuchsanordnung durchströmt also die Versuchsflüssigkeit kontinuierlich das Präparat und es kann nicht wie bei der Injektionsmethode eine Änderung des Druckes und der Konzentration eintreten.

Nach längerer Durchströmung bilden sich mehr oder weniger starke Ödeme. Dadurch wird jedoch die weitere Brauchbarkeit des Präparates nicht beeinträchtigt. Bei der Bedienung des Apparates während der Versuche kommt auch nicht die geringste Verschiebung der Aortenkanüle und des Präparates zustande, da jede etwaige Erschütterung auf alle an ein und demselben Stativ befestigten Teile des Apparates in gleicher Weise übertragen wird.

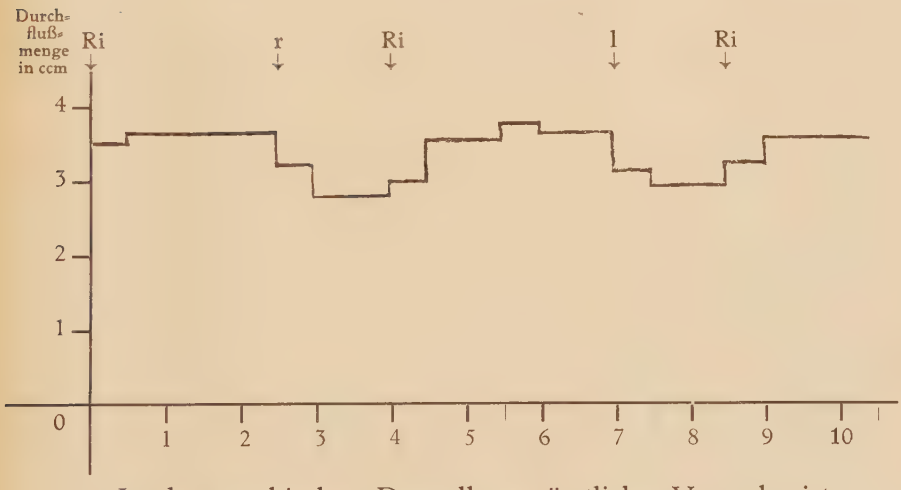
Ich begann die Präparate meist mit einer Suprarenin-Lösung von der Konzentration 1 : 1 bis 2 Milliarden zu durchströmen, um die Grenzkonzentration zu finden. Ich konnte jedoch bei diesen starken Verdünnungen in der Regel keine sichere Wirkung nachweisen. Dieses Resultat stimmt überein mit den Ergebnissen von O'Connor und P. Trendelenburg bei ihren Untersuchungen über den Adrenalingehalt im normalen Blutserum. Nur selten empfindliche Präparate sprechen bei diesen niedrigen Konzentrationen mit Deutlichkeit an.

Im Folgenden bringe ich die Protokolle einiger nach dieser Methode ausgeführter Versuche mit ihrem Ergebnis.

VERSUCH I: Tabelle 3.
Rana esculenta 70 g

| Durchströmende Flüssigkeit | Durchflußmenge (ccm) pro 2 Minuten | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ringer | 3,5 | 3,6 | 3,6 | 3,6 | 3,6 | |
| r-Suprarenin 1 : $10^9$ | 3,2 | 2,8 | 2,8 | | | |
| Ringer | 3,0 | 3,5 | 3,5 | 3,7 | 3,6 | 3,6 |
| l-Suprarenin 1 : $10^9$ | 3,1 | 2,9 | 2,9 | | | |
| Ringer | 3,2 | 3,5 | 3,5 | 3,5 | | |

Graphische Darstellung 1



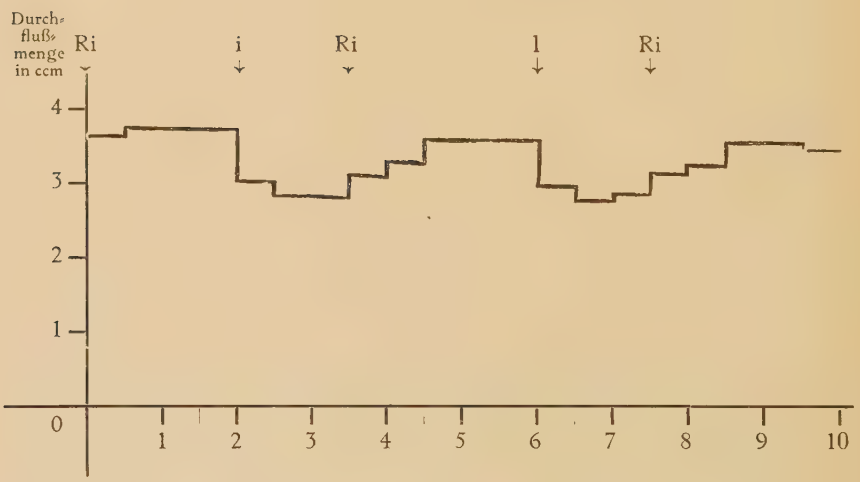

In der graphischen Darstellung sämtlicher Versuche ist die Ausflußmenge auf der Ordinate, die Zeit auf der Abszisse eingetragen und zwar entsprechen 1 cm auf der Ordinate 1 ccm und 0,5 cm auf der Abszisse 2 Minuten.

## VERSUCH II: Tabelle 4.

Rana esculenta 65 g

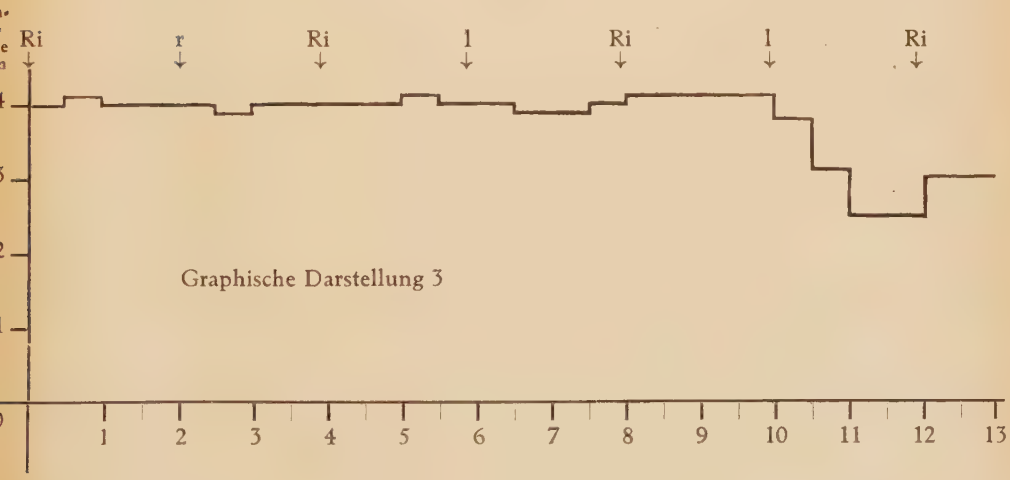
| Durchströmende Flüssigkeit | Durchflußmenge (ccm) pro 2 Minuten | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Ringer | 3,6 | 3,7 | 3,7 | 3,7 | |
| *i*-Suprarenin 1 : $10^9$ | 3,0 | 2,8 | 2,8 | | |
| Ringer | 3,1 | 3,3 | 3,6 | 3,6 | 3,6 |
| *l*-Suprarenin 1 : $10^9$ | 3,0 | 2,8 | 2,9 | | |
| Ringer | 3,2 | 3,3 | 3,6 | 3,6 | 3,5 |

Graphische Darstellung 2

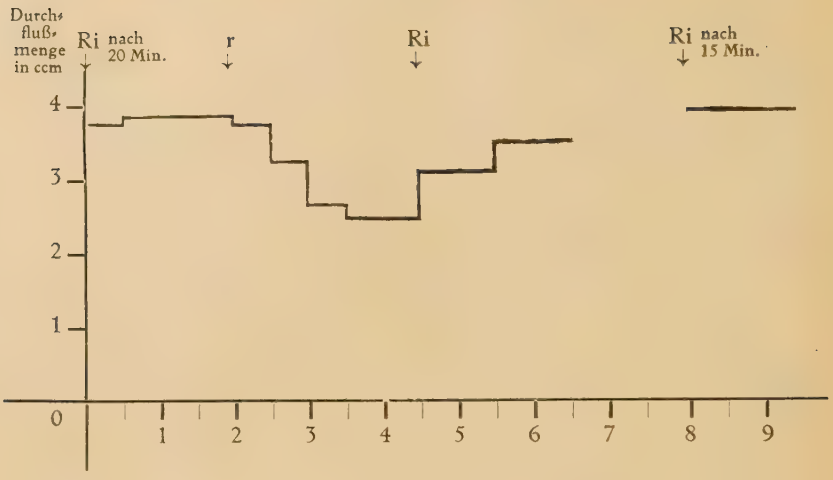


## VERSUCH III: Tabelle 5.
Rana esculenta 56 g

| Durchströmende Flüssigkeit | Durchflußmenge (ccm) pro 2 Minuten | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ringer | 4,0 | 4,1 | 4,0 | 4,0 | | | | | |
| *r*-Suprarenin 1 : $10^9$ | 4,0 | 3,9 | 4,0 | 4,0 | | | | | |
| Ringer | 4,0 | 4,0 | 4,1 | 4,0 | | | | | |
| *l*-Suprarenin 1 : $10^9$ | 4,0 | 3,9 | 3,9 | 4,0 | | | | | |
| Ringer | 4,1 | 4,1 | 4,1 | 4,1 | | | | | |
| *l*-Suprarenin 1 : $10^8$ | 3,8 | 3,1 | 2,5 | | | | | | |
| Ringer | 2,5 | 3,0 | 3,0 | 3,4 | 3,4 | nach 20 Min. | 3,8 | 3,9 | 3,9 |
| *r*-Suprarenin 1 : $10^8$ | 3,8 | 3,3 | 2,7 | 2,5 | 2,5 | | | | |
| Ringer | 3,1 | 3,1 | 3,5 | 3,5 | nach 15 Min. | | 3,9 | 3,9 | 3,9 |



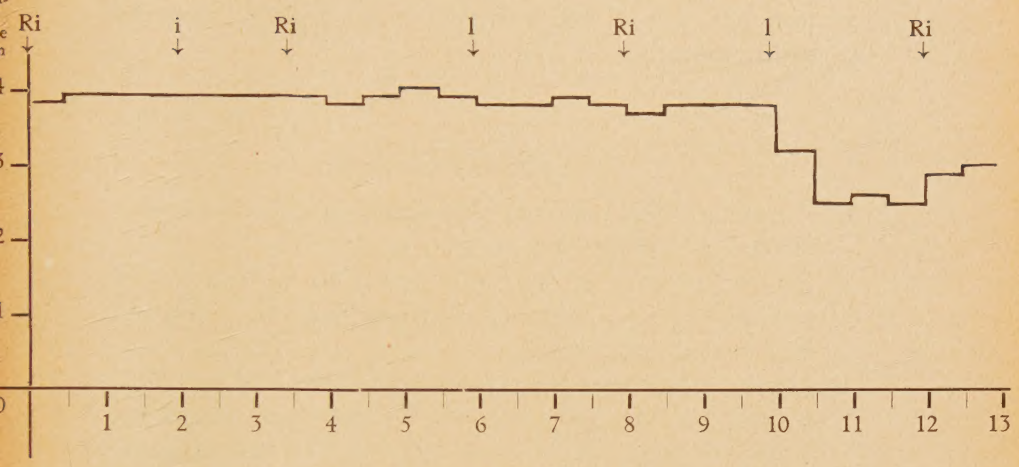

Graphische Darstellung 3

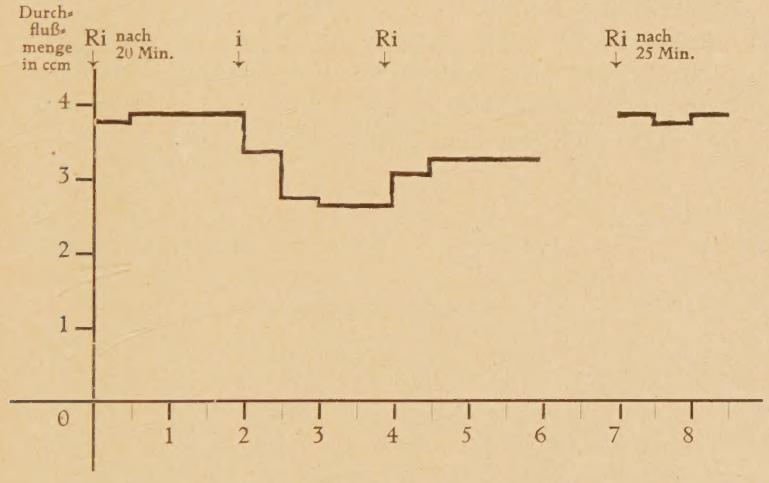



## VERSUCH IV: Tabelle 6.
### Rana esculenta 80 g

| Durchströmende Flüssigkeit | Durchflußmenge (ccm) pro 2 Minuten | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ringer | 3,9 | 4,0 | 4,0 | 4,0 | | | | |
| *i*-Suprarenin 1 : $10^9$ | 4,0 | 4,0 | 4,0 | | | | | |
| Ringer | 4,0 | 3,9 | 4,0 | 4,1 | 4,0 | | | |
| *l*-Suprarenin 1 : $10^9$ | 3,9 | 3,9 | 4,0 | 3,9 | | | | |
| Ringer | 3,8 | 3,9 | 3,9 | 3,9 | | | | |
| *l*-Suprarenin 1 : $10^8$ | 3,3 | 2,6 | 2,7 | 2,6 | | | | |
| Ringer | 3,0 | 3,1 | 3,2 | 3,2 | nach 20 Min. | 3,8 | 3,9 | 3,9 |
| *i*-Suprarenin 1 : $10^8$ | 3,4 | 2,8 | 2,7 | 2,7 | | | | |
| Ringer | 3,1 | 3,3 | 3,3 | 3,3 | nach 25 Min. | 3,9 | 3,8 | 3,9 |

Graphische Darstellung 4




Die Untersuchungen am Läwen-Trendelenburgschen Froschgefäß-Präparat ergaben, daß hinsichtlich der Gefäßwirkung des *l-i-r*-Suprarenins keine nennenswerten Unterschiede zu bemerken waren. Bei empfindlichen Präparaten bewirkten sämtliche Formen des Suprarenins fast in dem

gleichen Maße Abnahme der Durchflußmenge schon in Konzentrationen $1:10^9$, bei weniger empfindlichen Präparaten in Konzentrationen $1:10^8$.

Zusammenfassung:

1. Ein großer Wirkungsunterschied zwischen den drei stereoisomeren Suprareninen besteht nicht.
2. Am wirksamsten ist das *i*-Suprarenin, am wenigsten wirksam das *r*-Suprarenin. Dazwischen liegt die Wirksamkeit des *l*-Suprarenins.
3. Die beobachteten Wirkungsunterschiede sind jedoch so gering, daß sie vielleicht mehr in den unvermeidlichen Versuchsfehlern, als in einer tatsächlichen Wirkungsverschiedenheit begründet erscheinen.
4. Jedenfalls bestehen zwischen der optischen Aktivität der Suprarenine und ihrer Wirkung nicht derartige Beziehungen, wie sie von Cushny, Abderhalden und Müller behauptet worden sind.

Zum Schlusse möchte ich es nicht versäumen, Herrn Prof. Dr. Gürber für die Anregung zu den vorliegenden Versuchen, sowie ihm und Herrn Dr. med. Otto Geßner für die wertvolle Unterstützung bei der Arbeit meinen Dank auszusprechen.

# Lebenslauf

Ich, Kurt Werner Wirth, wurde am 6. Dezember 1899 in Darkehmen, O.-Pr., als der Sohn des Apothekenbesitzers Richard Wirth und seiner Ehefrau geb. Harder geboren. Ich besuchte in Kolmar i. P. die Volksschule und darauf die humanistischen Gymnasien in Wiesbaden und Berlin-Wilmersdorf. Am Bismarckgymnasium zu Berlin-Wilmersdorf bestand ich am 14. Juni 1917 das Kriegsabitur und wurde zum vaterländischen Hilfsdienst und gleich danach zum Heeresdienst einberufen. Nach meiner Entlassung aus dem Heeresdienst studierte ich vom Beginn des ersten Zwischen-Semesters für Kriegsteilnehmer bis zum Ende des Winter-Semesters 1919/20 Medizin an der Universität Marburg, darauf Philologie an den Universitäten Marburg und München und wandte mich im Winter-Semester 1922/23 wieder dem Studium der Medizin zu. Am 3. März 1923 bestand ich an hiesiger Universität die ärztliche Vorprüfung und blieb dort bis zu meiner ärztlichen Prüfung am 15. März 1926. Im Anschluß daran war ich bis Ende Juli 1926 im pharmakologischen Institut in Marburg tätig, wo ich die Versuche zu der vorliegenden Arbeit machte. Am 1. August 1926 trat ich eine Medizinalpraktikantenstelle an der hiesigen Hautklinik an, wo ich bis Ende Oktober zu bleiben beabsichtige, um mich dann 4 Monate auf dem Gebiete der inneren Medizin zu betätigen.

---

Meine Lehrer in Marburg waren:

v. Auwers, Bonhoff, Burckhardt, Dittler, Esch, Fuchs, Freudenberg, Gasser, Göppert, Gürber, Hildebrand, Hofmann, Korschelt, Kutscher, Läwen, E. Müller, W. Müller, Moog, Nordhausen, Richarz, Ruete, Schall, Schwenkenbecher, Stertz, Stargardt, Schenk, Scharnke, Take, Uffenorde, Veit, Vogt, Versé, Wieloch, Wiedhopf, Zangemeister.

# Literaturangabe


Cushny: zitiert bei E. Poulsson, Lehrbuch der Pharmakologie 1922 p. 111 f.

Cushny: Journ. of Physiol. 1908 Bd. 37 p. 130 ff.

Abderhalden und Müller: Ztschr. f. physiolog. Chemie 1908 Bd. 58.

Abderhalden und F. Thies: Ztschr. f. physiolog. Chemie 1909 Bd. 59.

Biberfeld: Med. Klinik 1906 Nr. 45.

A. Richand: Pouvoir hypertenseur comparé de l'adrénaline racémique et de l'adrénaline gauche. Journ. de pharm. et de chimie Bd. 26, Nr. 3 (1922).

F. Loup: zitiert in: Berichte der gesamten Physiologie und experimentellen Pharmakologie Bd. XXVII p. 923.

Ehrmann: Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 53 (1905) p. 97.

H. Führer: Nachweis von Giften auf pharmakolog. Wege in Abderhalden: Handbuch der biolog. Arbeitsmethoden.

P. Trendelenburg: Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie Bd. 63 (1910) p. 161 ff.

O. B. Meyer: Über einige Eigenschaften der Gefäßmuskulatur mit besonderer Berücksichtigung der Adrenalinwirkung. Diss. Würzburg 1906.

A. Läwen: Arch. f. exp. Pathologie und Pharmakologie Bd. 51 (1904) p. 415 ff. Quantitative Untersuchungen über die Gefäßwirkung von Suprarenin.

P. Trendelenburg: Archiv für exp. Path. u. Pharm. Bd. 79 (1915) p. 154 ff.